

¹Odjel za nefrologiju ²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
 Interna klinika ♦ KB Dubrava ♦ Av. G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
³Zavod za nefrologiju i hipertenziju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
 KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NESTEROIDNI ANTIREUMATICI I BUBREG NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATICS AND THE KIDNEY

Krešimir Galešić¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles² ♦ Bojan Jelaković³

Sažetak

Bubrežne nuspojave nesteroidnih antireumatika javljaju se u oko 5% bolesnika koji uzimaju te lijekove.

Klinička očitovanja nefrotoksičnih učinaka tih lijekova mogu se svrstati u pet sindroma: 1. akutna bubrežna insuficijencija, 2. akutni intersticijski nefritis s nefrotskim sindromom, 3. poremećaji elektrolita (nat-

rija i kalija) i tjelesnih tekućina, 4. hipertenzija i 5. analgetska nefropatija. Brojna istraživanja pokazala su da selektivni COX-2 inhibitori (rofekoksib i celekoksib) mogu izazvati slične štetne učinke na bubrežima kao klasični nesteroidni antireumatici (inhibitori COX-1 i COX-2).

Ključne riječi

nesteroidni antireumatici, klasični nesteroidni antireumatici, selektivni COX-2 inhibitori, nefrotoksičnost

Summary

The renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are very often and could be seen in 5% of patients who are treated with this drugs.

These side effects could be separated in 5 clinical syndromes: 1. acute renal failure, 2. acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome, 3. electrolyte and fluid

disorders, 4. hypertension and 5. analgesic nephropathy. There are a lot data in the literature which suggest that selective COX-2 inhibitors (rofecoxib and celecoxib) produce the similar effects on the kidney as traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (inhibitors of COX-1 and COX-2).

Key words

nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, nephrotoxicity

Uvod

Nesteroidni antireumatici (NSAR) skupina su lijekova koji se najčešće koriste u kliničkoj medicini, a bolesnici koji ih uzimaju izloženi su njihovim nuspojavama. Gastrointestinalna toksičnost ovih lijekova dobro je poznata. Nerijetka su i toksična oštećenja bubrega. Bubrežne nuspojave ovih lijekova dijelimo u nekoliko kliničkih sindroma (1,2): 1. Akutna bubrežna insuficijencija, 2. Akutni intersticijski nefritis i nefrotski sindrom, 3. Poremećaji elektrolita natrija i kalija te tjelesnih tekućina, 4. Hipertenzija, 5. Analgetska nefropatija.

Nesteroidni antireumatici skupina su različitih lijekova sa zajedničkim farmakološkim učinkom: inhibicijom sinteze prostaglandina.

Prostaglandini pripadaju skupini eikosanoida, potiču od polinezasićenih masnih kiselina s dvadeset uglji-

kovih atoma. Najvažnija masna kiselina iz kojih u ljudi nastaju prostaglandini (i drugi eikosanoidi) je arahidonska kiselina. Oksigenacijom arahidonske kiseline s pomoću enzima ciklooksigenaze (COX) nastaju prostaglandini i tromboksani. Postoje tri oblika ciklooksigenaze: ciklooksigenaza 1 (COX-1), konstitutivna, koja se nalazi u većini tkiva i odgovorna je za sintezu prostaglandina u gastrointestinalnom i vaskularnom sustavu, te za sintezu tromboksana u trombocitima. Ciklooksigenaza 2 (COX-2), inducibilna, koja se nalazi u minimalnim koncentracijama u tkivima a aktivira se djelovanjem medijatora upale (1,2,3,4,5) te ciklooksigenaza 3 (COX-3) o kojoj ovdje neće biti govora.

Gastrointestinalne komplikacije (krvarenje iz gastrointestinalnog sustava) nastaju zbog inhibicije COX-

1 i sljedstvenog nestvaranja prostaglandina koji djeluju gastroprotektivno na sluznicu želuca. Inhibicijom COX-2 postiže se antiinflamacijski, analgetski i antipiretski učinak. Tradicionalni nesteroidni antireumatici (diklofenak, indometacin, ibuprofen, naproksen i drugi) blokiraju i COX-1 i COX-2.

Lijekovi nove generacije, koksibi, selektivno a neki i specifično blokiraju COX-2, što njihovu primjenu čini sigurnijom barem u kontekstu već poznatih nuspojava pripisivanih blokadi COX-1. Primjena ovih lijekova smanjila je učestalost gastrointestinalnih komplikacija ali su se dugotrajnom primjenom tih lijekova u kontroliranim kliničkim studijama uočile i druge posljedice COX-2 inhibicije koje su se očitovale kardiovaskularnim komplikacijama. Nadalje, uočilo se da koksibi poput klasičnih nesteroidnih antireumatika (koji inhibiraju i COX-1 i COX-2) izazivaju i niz štetnih posljedica na bubrežima.

Akutna bubrežna insuficijencija uzrokovana NSAR

Prostaglandini imaju pretežito vazodilatacijski učinak na krvne žile bubrega. Intrarenalna infuzija PGI-2 i PGE-2 povećava protok krvi kroz bubrege. Iako NSAR rijetko izazivaju bubrežne poremećaje u osoba s urednom bubrežnom funkcijom, njihova primjena u bolesnika s hemodinamskim poremećajima (tablica) odnosno sa smanjenim volumenom krvi dovodi do smanjenja bubrežne perfuzije. Inhibirajući sintezu prostaglandina u ovih bolesnika NSAR smanjuju sintezu protektivnih prostaglandina i nastaje ishemija bubrega s akutnom bubrežnom insuficijencijom (6,7,8).

Akutna bubrežna insuficijencija uzrokovana NSAR u rizičnih bolesnika najčešće je oliguričnog tipa i javlja se nakon nekoliko dana od početka uzimanja NSAR. Hiperkalijemija je često jače izražena u odnosu na stupanj bubrežne insuficijencije. Prepozna li se bubrežna insuficijencija, na vrijeme, prestankom uzimanja NSAR može doći do potpunog oporavka bubrežne funkcije. Rijetko se javlja teži stupanj akutne bubrežne insuficijencije koja

Biološki učinci prostaglandina u bubrežima. U fiziološkim uvjetima sinteza prostaglandina u bubrežima je zanemariva te prostaglandini ne sudjeluju značajnije u održavanju bubrežne funkcije zdravih osoba (3,4,5). U patološkim stanjima u kojih je nastalo smanjenje volumena krvi dolazi do smanjenja bubrežne perfuzije, povećane resorpcije natrija i sinteze renina te povećane koncentracije urina. Ove promjene izazvane su učincima povećane koncentracije angiotenzina II, antidiuretičkog hormona i kateholamina. Ovi hormoni stimuliraju i sintezu prostaglandina, koji dilatiraju krvne žile bubrega. Dakle, povećana sinteza prostaglandina sa sljedstvenom vazodilatacijom održava bubrežnu funkciju. Primjenom NSAR u ovim patološkim stanjima zbog bubrežne vazokonstrikcije nastat će pogoršanje bubrežne funkcije. Svi klinički sindromi koji nastaju kao nuspojava NSAR mogu se objasniti inhibicijom sinteze prostaglandina i smanjenjem njihovog pozitivnog učinka na bubrežnu funkciju.

zahtijeva liječenje dijalizom. Ovaj oblik akutne bubrežne insuficijencije mogu izazvati svi nesteroidni antireumatici tj. klasični NSAR i koksibi. Rezultati nekih istraživanja upućuju da je sulindak najmanje nefrotoksičan tj. da taj lijek dobro podnose i bolesnici u kojih je ranije zabilježena akutna bubrežna insuficijencija izazvana drugim NSAR (naproksen, ibuprofen) (2).

Tablica. Rizični bolesnici za nastanak akutne bubrežne insuficijencije uzrokovane NSAR
Table. High risk patients for NSAID induced acute renal failure

- | | |
|----|-----------------------------------|
| 1. | srčana dekompenzacija |
| 2. | ciroza jetre |
| 3. | nefrotski sindrom |
| 4. | kronična bubrežna insuficijencija |
| 5. | stariji bolesnici |
| 6. | teška dehidracija |
| 7. | diuretici |

Akutni intersticijski nefritis i nefrotski sindrom

Akutni intersticijski nefritis (AIN) uzrokovan lijekovima rijedak je oblik intersticijskog nefritisa koji nastaje zbog alergijske reakcije na lijekove. Klinički se očituje akutnim bubrežnim zatajenjem, kožnim osipom te nalazom eozinofila u krvi i u urinu (9,10). Histološki u AIN dominira nalaz upalnih stanica, pretežito limfocita u intersticiju bubrega. Na osnovu rezultata retrospektivnih studija dobiven je podatak da je otprilike 3% svih akutnih bubrežnih zatajenja uzrokovano AIN i da je AIN bio razlogom 1-2% svih indikacija za biopsiju bubrega (11).

Prvi detaljni opis intersticijskog nefritisa uzrokovane alergijskom reakcijom na lijek metilicilin (penicilinski antibiotik koji je bio često upotrebljavan u liječenju

infekcija uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama) potječe iz 1964. godine od Grattana (12). Osim metilicina i niz drugih penicilinskih i ne-penicilinskih antibiotika a i drugih lijekova mogu uzrokovati alergijski intersticijski nefritis (9,13).

AIN uzrokovan NSAR klinički se često očituje nefrotskim sindromom (koji je po definiciji obilježen proteinurijom >3,5 grama/24 sata, generaliziranim edemima, hipoalbuminemijom i hiperlipidemijom), što je izuzetno rijetko za AIN uzrokovan drugim lijekovima. S obzirom da su nesteroidni antireumatici jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u pučanstvu., izuzetno je važno podsjetiti na mogućnost razvoja AIN-a uzroko-

vanog NSAR koji se obično značajno razlikuje od onog uzrokovanog drugim lijekovima. Razlike su sljedeće: 1. Latentni period može biti i dulji od 18 mjeseci u nekih bolesnika. 2. Često izostaju znakovi sistemske i lokalne alergijske reakcije (vrućica, osip, eozinofilija, eozinofilurija). 3. Akutno zatajenje bubrega uz aktivni sediment urina (nalaz leukocita, eritrocita i granuliranih cilindara), u većine bolesnika udružen je s istovremenim nalazom nefrotskog sindroma.

Premda AIN može biti uzrokovan svim NSAR, najčešće se javlja pri primjeni derivata propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen). Na intersticijski nefritis uzrokovan NSAR upućuje trijas: podatak o primjeni NSAR, akutno bubrežno zatajenje s hematurijom i leukociturijom te prisutnost nefrotskog sindroma. Ovaj oblik akutnog intersticijskog nefritisa opisan je i nakon primjene koksiba (rofekoksiba i celekoksiba).

Patogeneza. U podlozi AIN je reakcija preosjetljivosti na lijek (NSAR), uglavnom posredovana stanicama (9,11). Dakle, radi se o alergijskoj reakciji tipa IV prema podjeli alergijskih reakcija koju su 1963. godine predložili Coombs i Gel.

U upalnim infiltratima u intersticiju nalaze se prvenstveno limfociti T, mononukleari i u malom postotku limfociti B. Većinom je prisutna subpopulacija pomagačkih limfocita T (CD4 +), a u rijetkim slučajevima mogu se naći pretežito citotoksični limfociti T (CD 8 +). Dakle, lijekovi odnosno njihovi metaboliti (hapteni) vežući se za strukturne bjelančevine bazalne membrane tubula postaju antigeni i izazivaju imunosnu reakciju. Senzibilizirani pomagački limfociti T lučenjem interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2) i drugih citokina podržavaju imunološku reakciju sa sljedstvenim oštećenjem prvenstveno tubularnih stanica i intersticija bubrega (11). U intersticiju dolazi do nakupljanja upalnih stanica: makrofaga, neutrofila, bazofila i eozinofila. Limfociti, makrofazi i aktivirane tubularne stanice luče brojne citokine, od kojih neki (beta transformirajući čimbenik rasta, engl. transforming growth factor- β : TGF- β , endotelin-1: ET-1, trombocitni čimbenik rasta, engl. platelet-derived growth factor-BB: PDGF-BB) imaju snažan utjecaj na proliferaciju fibroblasta i povećavaju stvaranje ekstracelularnog matriksa čime dovode do fibroze intersticija (1,3,14). Ovdje valja napomenuti i angiotenzin II koji također, ali posredno preko povećanog stvaranja čimbe-

nika rasta kao što je TGF- β ili PDGF pridonosi nastanku fibroze intersticija.

Klinička slika. AIN se klinički očituje povišenom temperaturom, osipom kože, hematurijom, akutnom bubrežnom insuficijencijom, eozinofilijom, eozinofilurijom i rijetko artralgijsima. Kod svih bolesnika nisu prisutni svi navedeni simptomi i znaci (9,10,13).

Akutna bubrežna insuficijencija nastaje zbog povećanja intratubularnog tlaka koji je veći od filtracijskog tlaka u glomerulima što dovodi do bubrežne insuficijencije. U nastanku akutne bubrežne insuficijencije sudjeluju i drugi mehanizmi: tubularni backleak, tubuloglomerularni feedback i renalna vazokonstrikcija.

Nalazi analize indeksa bubrežne insuficijencije u AIN kao što su osmolalnost urina, frakcija ekskrecije natrija i koncentracija natrija u urinu odgovarali su uglavnom nalazima akutne tubularne nekroze (1,3). Međutim, u akutnoj tubularnoj nekrozi nije karakterističan nalaz eozinofila u krvi i u urinu. Uz to je prisutan nefrotski sindrom zbog oštećenja glomerula i pojave proteinurije.

Dijagnoza se postavlja na osnovu nalaza biopsije bubrega.

Uvijek treba učiniti biopsiju bubrega u bolesnika s akutnom bubrežnom insuficijencijom nejasne geneze i urednom veličinom bubrega čak i ako nisu prisutni tipični nalazi AIN (osip kože, makrohaturija, artralgijsi i dr.) budući se u većini slučajeva nađe intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima. Patohistološki karakterističan je nalaz infiltracije limfocita, monocita, edem intersticija, promjene tubula do atrofije. Glomeruli su urednog izgleda pod svijetlosnim mikroskopom, ne nalazi se promjena pri imunofluorescentnoj mikroskopiji, a samo pri pregledu glomerula elektronskim mikroskopom nalazi se "stapanje" nožica podocita. Često se u biopsiji mogu naći eozinofili.

Liječenje. U liječenju je najvažnije izostaviti lijek koji je prouzrokovao AIN. Uz dijetu primjenjuju se diuretici i u slučajevima težeg oštećenja bubrežne funkcije postupak hemodijalize. U težim oblicima AIN preporuča se primjena kortikosteroida u početnoj dozi od 1mg/kg tjelesne težine uz postupno snižavanje doze. Kortikosteroidi se obično primjenjuju tijekom 2-3 mjeseca. U najtežim oblicima AIN preporuča se započeti liječenje pulsevima kortikosteroida (1 gram/dnevno prva tri dana) te nastaviti s nižim dozama. Ako na primjenu kortikosteroida, nakon mjesec dana nema učinka, neki autori preporučaju primjenu ciklofosfamida ili mikofenolata (9,10,11).

Poremećaji elektrolita i tjelesne tekućine

Edem i retencija soli su najčešće nuspojave nesteroidnih antireumatika na bubrežima. Edemi se javljaju u 3-5% bolesnika koji uzimaju NSAR a incidencija može biti i veća u slučaju dužeg uzimanja lijeka (17,18). NSAR interferiraju s metabolizmom vode i soli tako da inhibiraju sintezu prostaglandina, čime nastaje retencija vode i

soli sa stvaranjem edema u osjetljivih bolesnika. Naime, pretpostavlja se da inhibicijom ciklookigenaze NSAR, nastaju leukotrieni u metabolizmu arahidonske kiseline koji povećavaju permeabilnost kapilara sa sljedstvenim nastankom edema. Prostaglandini djeluju i na izlučivanje tekućine bubrežima blokirajući učinke antidiuretičkog hormona.

Retencija soli nuspojava je NSAR koja se javlja u otprilike 25% bolesnika koji uzimaju tu skupine lijekova. Ova nuspojava nastaje zbog inhibicije sinteze prostaglandina koji djeluju natriuretički. Prostaglandini povećavaju izlučivanje natrija direktnim i indirektnim mehanizmima. Povećavajući vazodilataciju u bubrežima, prostaglandini povećavaju glomerularnu filtraciju što povećava izlučivanje natrija. Prostaglandin E-2 također inhibira reapsorpciju natrija u Henleovoj petlji, distalnom tubulu i sabirnim cjevima. Mehanizam direktnog inhibicijskog učinka prostaglandina na reapsorpciju natrija uključuje smanjenu aktivnosti Na-K-ATP-aze. U zdravih ljudi sinteza prostaglandina u bubrežima je beznačajna, međutim, primjena NSAR u patološkim stanjima (srčana dekompenzacija, ciroza, nefrotski sindrom) može dovesti do značajne retencije soli. Periferni edem uzrokuju i koksibi. U jednoj studiji gdje su bolesnici s osteoartritisom liječeni primjenom rofekoksiba, rofekoksib u dozi od 12,5 mg/dan izazvao je edem nogu u 3,6% bolesnika odnosno u 3,8% bolesnika ako je dnevna doza iznosila 25 mg. Slična je incidencija edema nogu zabilježena u bolesnika koji su primali ibuprofen 800 mg tri puta/dan, (3,8%). Sličan postotak pojave edema nogu zabilježen

Hipertenzija

S obzirom na vazodilatacijske i natriuretičke učinke prostaglandina, nije neobično da primjena NSAR može doprinijeti nastanku ili pogoršanju hipertenzije

Rezultati brojnih studija upućuju na porast krvnog tlaka za 5-10 mmHg u bolesnika koji su uzimali NSAR. Ovaj učinak je posebice izražen u bolesnika s hipertenzijom a znatno je rijedi u normotenzivnih osoba (21,22). U jednoj studiji pokazano je da srednje povećanje krvnog tlaka su najviše uzrokovali indometacin (4,77 mmHg) i naproksen za 6,1 mmHg (22). Najslabiji učinak na povećanje krvnog tlaka imali su sulindak i aspirin (23). U skupini hipertenzivnih bolesnika, bolesnici liječeni s betablokatorima najosjetljiviji su na hipertenzivni učinak NSAR. Tako, u jednoj studiji u kojoj su sudjelovali bolesnici s esencijalnom hipertenzijom a liječeni su propranololom pokazano je da propranolol značajno smanjuje krvni tlak. Međutim, kada su ti bolesnici uz propranolol uzimali i indometacin, antihipertenzivni učinak propa-

Analgetska nefropatija

Etiologija i epidemiologija. Analgetska nefropatija je najčešći oblik kronične bubrežne insuficijencije uzrokovane lijekovima a nastaje zbog dugotrajnog uzimanja fiksne kombinacije analgetika (1,29,30). Udruženost primjene NSAR i bubrežne bolesti s papilarnom nekrozom prvo su opisali Spuhler i Zollinger u Švicarskoj 1953. godine. Prvi opisi analgetske nefropatije pojavljuju se 60-tih godina prošlog stoljeća. U izvještajima u literaturi, kombinacija primijenjenih analgetika obično

je i u bolesnika koji su uzimali celekoksib u dozi od 200 mg dva puta/dan (oko 3%).

Hiponatrijemija je jedna od nuspojava primjene NSAR, koja nastaje zbog retencije tekućine. Ovaj poremećaj se obično javlja kod bolesnika sa značajnom srčanom dekompenzacijom (18,19).

Hiperkalijemija je rijetka ali potencijalno ozbiljna nuspojava primjene NSAR (18,19,20). In vitro i in vivo studije pokazale su da prostaglandini (PGI-2 i PGE-2) povećavaju sintezu renina u jukstaglomerularnim stanicama. Mehanizam nastanka je jasan: NSAR smanjuju sintezu renina putem inhibicije sinteze prostaglandina. Smanjena koncentracija renina dovodi do smanjene sinteze aldosterona čime se smanjuje izlučivanje kalija u distalnom tubulu. Drugi mehanizam je smanjena glomerularna filtracija i time povećana reapsorpcija natrija i klora, što smanjuje izmjenu natrija s kalijem u tubulima bubrega. NSAR inducirana hiperkalijemija se brzo oporavlja po prestanku uzimanja lijeka.

Rizični bolesnici za nastanak hiperkalijemije su dijabetičari (budući da u njih već postoji smanjena sinteza renina), bolesnici s bubrežnom insuficijencijom i stariji bolesnici u kojih je koncentracija renina također snižena.

nolola bio je značajno smanjen (24). Antihipertenzivni učinak propranolola uz dobro poznate učinke blokade beta-receptora tumači se time što propranolol povećava sintezu vazodilatacijskog prostaglandina I-2 koji smanjuje krvni tlak. Inhibicija sinteze tog prostaglandina indometacinom djelomično blokira antihipertenzivni učinak propranolola. Manji porast krvnog tlaka zabilježen je u liječenih diureticima i ACE-inhibitorima. Bolesnici koji su liječeni blokatorima kalcijevih kanala, nakon primjene NSAR nisu pokazali promjene krvnog tlaka. Neke studije su pokazale da i koksibi (rofekoksib i celekoksib) povećavaju krvni tlak kao i klasični nesteroidni antireumatici (COX-1 i COX-2) (25,26).

Mehanizmi kojima NSAR povećavaju krvni tlak su sljedeći: 1. smanjena sinteza prostaglandina, 2. retencija soli, 3. povećana opsejtljivost krvnih žila na učinak angiotenzina II i 4. vazokonstriktorno djelovanje NSAR (27,28).

je sadržavala fenacetin i aspirin uz lijekove s centralnim djelovanjem kao što su kafein ili kodein. Kasnije, fenacetin je u mješavini analgetika zamjenjen paracetamolom.

Analgetska nefropatija se obično javlja nakon uzimanje otprilike 2 kg aspirina ili paracetamola kroz nekoliko godina. Ranijih godina u zemljama s najvećom uporabom NSAR kao što su Australija i Švedska, analgetska nefropatija bila je uzrokom kronične bubrežne insuficijencije u 20% bolesnika. U Kanadi, gdje je uzimanje a-

nalgetika po broju stanovnika najmanje u svijetu, analgetska nefropatija čini 2-4% kroničnih bubrežnih insuficijencija a znatno je češća u žena nego u muškaraca.

Patogeneza. Nefrotoksičnost fenacetina proizlazi iz nefrotoksičnosti njegova metabolita paracetamola. Nefrotoksični lijekovi što je pokazano za aspirin i paracetamol znatno se koncentriraju u meduli bubrega što objašnjava njihovu toksičnost. Na nivou stanice je pokazano da aspirin i paracetamol aktiviraju citokrom P-450 ovisnu monooksigenazu što dovodi do stvaranja aktivnih metabolita koji su citotoksični. Drugi mehanizam vjerojatno je vezan za sintezu prostaglandina čiju sintezu inhibiraju antireumatici. Prostaglandini imaju važnu ulogu u regulaciji medularnog protoka krvi i vazodilataciji. Posljedica inhibicije sinteze prostaglandina je ishemija bubrega koja dovodi do nekroze papile bubrega. **Patologija.** analgetska nefropatija obilježena je papilarnom nekrozom i kroničnim intersticijskim nefritisom koji dovode do kronične bubrežne insuficijencije i hipertenzije.

Tumori prelaznog epitela se javljaju u 8% bolesnika koji imaju analgetsku nefropatiju.

Klinička slika. Žene oboljevaju 5-7 puta češće od muškaraca. Analgetska nefropatija je često asimptomatska godinama sve do terminalnog zatajenja bubrežne funkcije. Prvi su pokazatelji oštećenje tubularne funkcije tj. poremećaj koncentracije urina što se očituje noćnim mokrenjem (nikturija) i povećanim mokrenjem (poliurija) te poremećajem acidifikacija urina i pojavom metabo-

ličke acidoze. Česta je sterilana leukociturija i blaga proteinurija. Nalaz hematurije može ukazivati na nekrozu papila, infekciju, ali i na karcinom prelaznog epitela. Arterijska hipertenzija je česta (više od 50% bolesnika).

Često je uzrokovana stenozom bubrežne arterije. Nerijetke su i izvanbubrežne manifestacije: ubrzana ateroskleroza, hipertenzija, stenoza bubrežne arterije, povećan kardiovaskularni mortalitet, gastritis, peptički ulkus, anemija i psihički poremećaji.

Dijagnoza. Za dijagnozu je najvažniji podatak o dugotrajnom uzimanju nesteroidnih antireumatika (obično više godina). Česti su anamnestički podaci o psihičkim poremećajima bolesnika, ulkusnoj bolesti i anemiji. U bolesnika se može javiti hematurija i uvijek treba posumnjati na postojanje eventualnog tumora prelaznog epitela.

Na nekrozu papila bubrega ukazat će urografija-defekti punjenja i promjene bubrežnih piramida. Često su prisutne i kalcifikacije u bubrežima. Kompjuterizirna tomografija bez kontrasta najsigurnija je metoda u dijagnostici analgetske nefropatije: smanjeni bubrezi i kalcifikacije (31).

Liječenje. najvažnije je prestati uzimati nesteroidne antireumatike, kontrola hipertenzije te redovito praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja karcinoma prelaznog epitela. Uz odgovorajuće mjere, u manje od 20% bolesnika dolazi do poboljšanja funkcije bubrega, u 50% funkcija bubrega ostaje stabilna a u više od 29% dolazi do progresije bolesti u kroničnu bubrežnu insuficijenciju.

Literatura

1. Palmer BF, Heinrich WL. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Analgetics, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. U: Schrier R, Gottschalk CW, ur. *Disease of the Kidney*. Boston, Little, Brown and Co. 2001;1189-1209.
2. Whelton A. Renal Aspects of Treatment with Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Versus Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors. *Am J Med* 2001;110:33S-42S.
3. Lifschitz MD. Prostaglandins and renal blood flow: In vivo studies. *Kidney Int* 1981;19:781-78.
4. Heinrich WL. Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Int* 1981;19:822-830.
5. Rosenkranz B, Kitajima W, Frolich JC. Relevance of urinary 6-keto-prostaglandin F_{1a} determination. *Kidney Int* 1981;19:755-759.
6. Moghal NE, Hegde S, Eastman KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch of Disease in Childhood* 2004;89:276-277.
7. Pfister AK, Cristalli RJ, Carter WH. Cyclooxygenase-2 Inhibition and renal failure. *Ann of Intern Med* 2001;134:1077-1078.
8. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, German MJ. Acute renal failure and hyperkalemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1149-1153.
9. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-817.
10. Michel MD, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:506-515.
11. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-1270.
12. Grattan WA. Hematuria and azotemia associated with administration of methicillin. *Pediatr* 1964;64:285-287.
13. Baysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute Interstitial Nephritis: A Clinical and Morphological Study in 27 Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-99.
14. Rocha JL, Fernandez-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitors, rofecoxib. *Lancet* 2001;357:1946-1947.
15. Brewster UC, Perazella MA. Acute tubulointerstitial nephritis associated with celecoxib. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1017-1018.
16. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane K. Nephrotic Syndrome and Interstitial Nephritis Associated With Celecoxib 2002;40:1086-1090.

17. Schwarz JI, Vandormael PD, Malice MP. i sur. Comparison of rofecoxib, celcoxib and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet. 2002;72:50-61.
18. Brater DC, Harris C, Radfern JS, Gertz BJ. Renal Effects of COX-2-Selective Inhibitors. *Am J Med* 2001;21:1-15.
19. Dunn MJ. Are COX-2 Selective Inhibitors Nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000;35:976-977.
20. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2. 10 Years Later. *Pharmacol and Experimental Therapeutics* 2002;300:367-375.
21. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Annals of Intern Med* 1994;121:289-300.
22. Pope JE, Andersen JJ, Felson DT. A Meta-analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-484.
23. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C i sur. Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:1259-1271.
24. Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, LoVerde M, Nies A. Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension* 1988;12:582-588.
25. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of Celecoxib and Rofecoxib on Blood Pressure and Edema in Patients ≥ 65 years of Age With Systolic Hypertension and Osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-963.
26. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929-936.
27. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenase, the Kidney, and Hypertension. *Hypertension* 2004;43:525-606.
28. Solomon DH, Schneweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship Between COX-2 Inhibitors and Hypertension. *Hypertension* 2004;44:140-145.
29. De Broe ME, Elseviere MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998;338:446-451.
30. Heinrich WL, Agodoa LE, Barrett B i sur. Analgetics and the Kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation From an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:162-165.
31. Elseviere MM, Schepper A, Corthouts R i sur. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int* 1995;48:1316-1323.